Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Vorstand: Prof. Dr. F. Haffner

Versuche über zentrale Exzitantien und Analeptika

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Josef Kleinle
aus Regensburg

1938

Dekan: Prof. Dr. Usadel. Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner.

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät, Tübingen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Friedrich Pustet, Graphischer Großbetrieb, Regensburg

Versuche über zentrale Exzitantien und Analeptika.

In den letzten Jahren sind eine Reihe neuer chemischer Körper eingeführt worden, die irgendwie als Analeptika dienen sollen. Eine Gruppe dieser Körper schließt sich chemisch und funktionell an das Adrenalin an und besitzt deshalb in erster Linie eine starke periphere Wirkung auf den Kreislauf. Allen diesen Stoffen kommt aber, wie dem Adrenalin selbst, auch eine mehr oder weniger starke zentrale Erregungswirkung zu. Diese zentrale Wirkung wird im allgemeinen weniger beachtet und ist auch vergleichsweise kaum untersucht. Der erste Teil dieser Untersuchungen befaßt sich daher mit einer vergleichenden Prüfung dieser neueren Mittel der Adrenalingruppe hinsichtlich ihrer zentralen Erregungswirkung. Es werden hiezu in der ersten Versuchsreihe die Allgemeinwirkungen an der Maus festgestellt und in einer zweiten Reihe einige dieser Mittel auf ihre atemerregende Wirkung am Kaninchen bei künstlich gesetzter Atemlähmung untersucht. Der zweite Teil der Arbeit befaßt sich mit Versuchen zur Aufhebung allgemeiner Barbitursäurelähmungen. Nach Vorversuchen, die im Institut gemacht wurden, beschränkten wir uns hiebei auf einige wenige dieser Mittel der Adrenalinreihe und versuchten durch Kombinationen mit anderen zentralen Analeptika die optimalen Bedingungen für die Weckwirkung festzustellen. Als narkotische Mittel wurden die erfahrungsgemäß besonders schwer aufzuhebenden, stark wirkenden Barbitursäurepräparate Numal und Pentobarbital gewählt.

1. Allgemeinwirkung an der Maus.

In Reihenversuchen wurden die in Wasser gelösten Substanzen den Tieren subkutan injiziert, wobei in steigender Dosis verschiedene Konzentrationen verwendet wurden. Die Tiere wurden über 24 Stunden beobachtet und die Erscheinungen in Protokollen niedergelegt. Die Ergebnisse sind mit Hervorhebung der kleinsten, eben wirksamen Dosis und der niedersten tödlichen Dosis tabellarisch wiedergegeben.

Tabelle I.

Dosis mg/g	Konzentration	Erscheinungen
1. Suprarenin.		
o — Dioxyphenylaethanolmethylamin.		
0,0005	0,005 %	o. W.
0,001	0,005 %	leichte Erregung, Atembeschl.
0,001	0,01 %	„ „ „
0,002	0,01 %	„ „ „
0,0025	0,025 %	„ „ „
0,005	0,05 %	5 Min. Koma, Erholung
0,01	0,05 %	3½ Stunden Krämpfe, tot
0,01	0,1 %	1½ „ „ „
2. Corbasil.		
o — Dioxyphenylisopropanolamin		
0,0005	0,005 %	o. W.
0,001	0,01 %	leichte Erregung, Atembeschl.
0,0025	0,025 %	Atembeschleunigung
0,005	0,025 %	„
0,005	0,05 %	„
0,1	0,05 %	„
0,01	0,1 %	„
0,02	0,1 %	„
0,025	0,25 %	8 Min. Krämpfe, 9 Min. tot
3. 3,4 Dioxyphenylaethylamin hydrochl.		
0,005	0,05 %	o. W.
0,01	0,05 %	Atembeschleunigung
0,01	0,1 %	„
0,02	0,1 %	„
0,05	0,5 %	„
0,1	0,5 %	„
0,1	1,0 %	„
0,2	1,0 %	starke Atembeschl., Erregung
0,4	1,0 %	„ „ „

Dosis mg/g	Konzentration	Erscheinungen
0,5	5,0 %	starke Atembeschl., Erregung
1,0	5,0 %	„ „ „
1,0	10,0	32 Min. Koma, Erholung
2,0	5,0 %	10 Min. heftige Krämpfe, $1^3/_4$ Stunden tot
2,0	10,0 %	6 Min. Krämpfe, 31 Min. tot

4. Sympatol.

para — Oxyphenylaethanolmethylamin tart.

0,1	1,0 %	o. W.
0,2	1,0 %	Atembeschleunigung
0,25	2,5 %	„
0,4	1,0 %	„
0,5	2,5 %	„
0,5	5,0 %	„
0,5	10,0 %	„
0,75	2,5 %	„
1,0	5,0 %	„
1,0	10,0 %	„
2,0	5,0 %	8 Min. Bewegungsstörung
2,0	10,0 %	Atembeschleunigung
3,0	10,0 %	9 Min. Krämpfe, 16 Min. tot

5. Suprifen.

para — Oxyphenylisopropanolmethylamin hydrochl.

0,01	0,1 %	o. W.
0,02	0,1 %	geringe Atembeschleunigung
0,05	0,5 %	Atembeschl., Erregung
0,1	0,5 %	„ „
0,1	1,0 %	„ „
0,2	1,0 %	„ „
0,4	1,0 %	„ „
0,5	5,0 %	„ „
1,0	5,0 %	1 Min. heftige Krämpfe, 3 Min. tot
1,0	10,0 %	11 Min. heftige Krämpfe, 16 Min. tot

Dosis mg/g	Konzentration	Erscheinungen

6. Icoral.

Chloralhydrate von m — Oxyphenylaethyldiaethylamin und m — Oxyphenylpropanolamin im Verhältnis 4: 1

0,005	0,05 %	o. W.
0,01	0,05 %	geringe Erregung
0,01	0,1 %	„ „
0,02	0,1 %	„ „
0,04	0,1 %	Erregung, Atembeschleunigung
0,05	0,5 %	„ „
0,1	0,5 %	5 Min. Krämpfe, Erholung
0,1	1,0 %	6 Min. „ „
0,2	0,5 %	9 Min. „ „
0,2	1,0 %	4 Min. „ 16 Min. heft. Krämpfe
0,25	0,5 %	9 Min. heft. Krämpfe, 31 Min. tot
0,25	2,5 %	7 Min. „ „ 8 Min. tot
0,4	1,0 %	10 Min. „ „ 17 Min. tot

7. Veritol.

para — Oxyphenylisopropylmethylamin

0,005	0,05 %	o. W.
0,01	0,1 %	leichte Atembeschleunigung
0,02	0,1 %	„ „
0,025	0,25 %	„ „
0,05	0,25 %	starke Atembeschleunigung
0,05	0,5 %	„ „
0,1	0,5 %	„ „
0,1	1,0 %	starke Atembeschleunigung, Erregung
0,2	0,5 %	„ „ „
0,2	1,0 %	„ „ „
0,2	2,0 %	„ „ „
0,4	1,0 %	20 Min. heftige Krämpfe, 25 Min. Koma, 40 Min. tot
0,4	2,0 %	3 Min. heftige Krämpfe, 9 Min. tot

8. Ephedrin hydrochl.

l — Phenylisopropanolmethylamin

0,005	0,05 %	o. W.

Dosis mg/g	Konzentration	Erscheinungen
00,1	0,05 %	leichte Erregung, Atembeschl.
0,01	0,1 %	„ „ „
0,02	0,1 %	„ „ „
0,04	0,1 %	starke Erregung, „
0,05	0,5 %	„ „ „
0,05	1,0 %	„ „ „
0,1	0,5 %	„ „ „
0,1	1,0 %	„ „ „
0,2	0,5 %	„ „ „
0,2	1,0 %	„ „ „
0,25	2,5 %	„ „ „
0,4	1,0 %	40 Min. Krämpfe, Erholung
0,5	2,5 %	18 Min. „ „
0,5	5,0 %	49 Min. „ „
1,0	5,0 %	1 Min. heftige Krämpfe, 2 Min. tot
1,0	10,0 %	5 Min. „ „ 1 Stunde tot

9. Ephetonin.

rac. — Phenylisopropanolmethylamin

0,005	0,05 %	o. W.
0,01	0,1 %	leichte Erregung
0,02	0,1 %	„ „
0,025	0,25 %	Atembeschleunigung
0,05	0,25 %	„
0,05	0,5 %	„
0,1	1,0 %	„
0,2	1,0 %	Atembeschleunigung, starke Erregung
0,25	2,5 %	„ „ „
0,5	2,5 %	16 Min. Krämpfe, $1^1/_2$ Stunden tot
0,5	5,0 %	starke Erregung, Atembeschleunigung
1,0	5,0 %	30 Min. starke Krämpfe, 2 Std. tot

10. Elastonon.

ß — Phenylisopropylamin

0,0125	0,125 %	o. W.
0,025	0,25 %	Atembeschleunigung
0,05	0,25 %	Atembeschleunigung, Erregung

Dosis mg/g	Konzentration	Erscheinungen
0,05	0,5 %	11 Min. Krämpfe, 12 Min. st. Erreg.
0,1	0,5 %	11 Min. „ Erholung
0,1	1,0 %	18 Min. „ „
0,2	0,5 %	12 Min. „ 14 Min. st. Erreg.
0,2	1,0 %	15 Min. „ 17 Min. „ „
0,3	0,5 %	16 Min. „ 46 Min. tot
0,3	1,0 %	35 Min. „ 1 Stunde tot

11. Hordenin sulfur.

para — Oxyphenylaethyldimethylamin

0,01	0,1 %	o. W.
0,02	0,1 %	Atembeschleunigung
0,05	0,5 %	„
0,1	0,5 %	„
0,1	1,0 %	„
0,2	1,0 %	„
0,25	2,5 %	„
0,4	1,0 %	„
0,5	2,5 %	8 Min. Bewegungsstörungen, Atembeschleunigung
0,5	5,0 %	Atembeschleunigung
1,0	2,5 %	8 Min. heftige Krämpfe, 9 Min. tot
1,0	5,0 %	5 Min. heftige Krämpfe, 25 Min. tot

12. N — Diaethyladrenalon hydrochl.

0,05	0,5 %	o. W.
0,1	0,5 %	Atembeschleunigung
0,1	1,0 %	„
0,2	1,0 %	„
0,4	1,0 %	18 Min. Koma, Erholung
0,5	5,0 %	8 Min. „ „
1,0	5,0 %	4 Min. Krämpfe, 10 Min. tot
1,0	10,0 %	4 Min. Krämpfe, 5 Min. tot

13. Phenyldiaethylaminoaethylaether hydrochl.

0,05	0,5 %	o. W.

Dosis mg/g	Konzentration	Erscheinungen
0,05	1,0 %	o. W.
0,1	1,0 %	Atembeschleunigung
0,2	1,0 %	„
0,3	1,0 %	„
0,4	1,0 %	12 Min. leichte Krämpfe, Erholung
0,5	1,0 %	1 Stunde Koma, 70 Min. tot

14. iso — Amylamin hydrochl.

0,005	0,05 %	o. W.
0,01	0,05 %	Erregung, Atembeschleunigung
0,01	0,1 %	„ „
0,02	0,1 %	„ „
0,05	0,5 %	„ „
0,1	0,5 %	„ „
0,1	1,0 %	Erregung, 5 Min. Krämpfe, Erhol.
0,15	0,5 %	9 Min. Bewegungsstörung, 11 Min. heftige Krämpfe, Erholung
0,2	0,5 %	8 Min. heftige Krämpfe, 17 Min. tot
0,2	1,0 %	7 Min. heftige Krämpfe, 8 Min. tot

15. Aethylendiamin hydrochl.

0,1	1,0 %	o. W.
0,2	1,0 %	Atembeschleunigung
0,5	5,0 %	„
1,0	5,0 %	„
1,0	10,0 %	„
1,5	5,0 %	4 Stunden tot
2,0	10,0 %	7 Min. heftige Krämpfe, 44 Min. tot

16. para — Amidophenol hydrochl.

0,05	0,5 %	o. W.
0,1	0,5 %	Atembeschleunigung
0,1	1,0 %	„
0,2	1,0 %	„
0,4	1,0 %	9 Min. Bewegungsstörung
0,5	5,0 %	10 Min. Krämpfe, Erholung
1,0	5,0 %	10 Min. „ 5 Stunden tot
1,0	10,0 %	11 Min. „ 5 Stunden tot

Dosis mg/g	Konzentration	Erscheinungen
17. Diamidophenol hydrochl.		
0,005	0,05 %	o. W.
0,01	0,05 %	Atembeschleunigung
0,01	0,1 %	„
0,02	0,1 %	„
0,025	0,25 %	„
0,05	0,5 %	„
0,1	0,5 %	5 Min. tot
0,1	1,0 %	5 Min. tot

Wie die Tabelle zeigt, besitzen sämtliche Vertreter dieser Gruppe peripherer Erregungsmittel des Sympathikus auch sehr ausgesprochene zentrale Erregungswirkung. Die Wirksamkeit ist wie in der Peripherie auch hier erheblich verschieden, deckt sich aber nicht ganz mit der Reihenfolge der peripheren Wirksamkeit; so ist das peripher stärker sympathisch erregende Sympatol zentral weniger stark erregend wie Ephedrin. Zur Frage der Abhängigkeit der zentralen Erregungswirkung von der Konstitution der Stoffe ist vielleicht folgendes bemerkenswert: Suprifen und Ephedrin unterscheiden sich durch das phenolische OH, welches Suprifen besitzt. Suprifen wirkt schwächer, auf alle Fälle nicht stärker wie Ephedrin; im Gegensatz zur peripheren Wirkung, die durch Einführung von OH-Gruppen in den Ring stark gefördert wird, ist eine solche OH-Gruppe am Ring für die zentrale Erregungswirkung offensichtlich ohne fördernden, eher von hemmendem Einfluß. Bei der relativ starken Erregungswirkung von Suprarenin und Corbasil, die beide auch die stärkste periphere Wirkung unter den untersuchten Mitteln besitzen, muß man sich fragen, ob die relativ starke Allgemeinwirkung hier nicht durch peripher bedingte Kreislaufstörungen ausgelöst wird. Auch die alkoholische OH-Gruppe in der Seitenkette, die für die periphere Wirkung ebenfalls vorteilhaft ist, wirkt auf die zentrale Erregung vermindernd, wie das in der Seitenkette OH-freie Veritol gegenüber Suprifen zeigt. Von erheblichem Einfluß scheint auch merkwürdigerweise die Verlängerung der Aethylkette um ein Methyl zu sein (vergleiche Suprifen und Sympatol). Für die wichtige Frage der Bedeutung der Alkylierung des Stickstoffes konnten noch keine vergleichbaren Stoffe mituntersucht werden. Doch kann nach anderen Beispielen angenommen werden, daß auch hier die zentrale Erregung als Ganzes mit der Alkylierung ansteigt.

Es bleibt bei allen betrachteten Substanzen die Frage offen, ob die in unseren Versuchen festgestellte Steigerung der zentralen Erregung sämtliche Funktionen oder nur die in diesen Versuchen das Leben limitierenden motorischen Erregungen betrifft.

2. Atemwirkung am Kaninchen.

A. Am Urethan = Morphintier.

Zur Untersuchung der therapeutischen Wirkung am Atemzentrum wurden die neueren der an Mäusen versuchten Stoffe Kaninchen injiziert, deren Atmung künstlich herabgesetzt war. Dabei wurde folgendermaßen vorgegangen:

Kaninchen, die vom Vorabend des Versuches ab keine Nahrung mehr bekommen hatten, erhielten mittels Schlundsonde 20%ige Urethanlösung zur Narkose in einer Dosis von 1,5 g pro kg verabreicht. Eine halbe bis eine Stunde später, nachdem die Tiere in Schlafzustand gefallen waren, wurde subkutan eine 1%ige Morphinlösung (30 mg pro kg) appliziert. In den meisten Fällen trat eine Stunde darauf tiefe Narkose ein, wobei die Atemtätigkeit mehr oder weniger stark herabgesetzt war. Das Tier wurde nun mit einer dichtansitzenden Atemmaske an ein Müllersches Ventil unter möglichster Verringerung des toten Raumes angeschlossen, wobei die Atmung mittels einer Mareyschen Kapsel aufgeschrieben wurde. Nun wurden die zu untersuchenden Stoffe in 1%iger Lösung in die Ohrvene eingespritzt, wobei vor und nach jeder Injektion 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung verabreicht wurde. Es sind an einem Tiere steigende Dosen versucht worden; vor jeder neuen Injektion wurde so lange gewartet, bis die lähmende Wirkung des Morphins wieder deutlich zu erkennen war. Dabei wurden an einem Tier auch verschiedene Substanzen untersucht. Es wurde so vorgegangen, daß mit den niedrigsten Dosen begonnen und diese untereinander verglichen wurden. Diese Versuche führen zu folgendem Ergebnis: Die untersuchten Substanzen zeigen alle mehr oder weniger starke Erregungswirkung auf die durch Morphin gelähmte Atmung. Um ein Urteil über die Wirkungsstärke zu bekommen, wurden aus unseren verschiedenen Versuchen diejenigen Dosen in der folgenden Tabelle zusammengestellt, die eine etwa gleiche, ausreichend deutliche Atemerregung herbeiführen. Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, wirken die ephedrinartigen Stoffe: Ephedrin, Ephetonin, Suprifen, Veritol und Elastonon, nur wenig verschieden.

Tabelle II.

Dosen, die eine eben deutliche, gleichstarke Erregungswirkung am Urethan-Morphinkaninchen (Urethan 1,5 g pro kg per os und 0,03 g pro kg Morphin subkutan) bewirken.

Ephedrin	3 mg/kg
Ephetonin	3—5 mg/kg

Suprifen	3—5 mg/kg
Veritol	3 mg/kg
Elastonon	2 mg/kg
Isoamylamin	10 mg/kg
Diaethyladrenalon	15 mg/kg
Amidophenol	5—10 mg/kg
Diamidophenol	5 mg/kg
Diaethylphenylaminoaethylaether	2 mg/kg (ab 5 mg toxisch)

B. Am Barbitursäuretier.

(Numal-Natrium und Pentobarbital-Natrium.)

Mit Rücksicht auf die häufige Anwendung der Atmungsstimulantien bei Schlafmittelvergiftung wurden in einer zweiten Reihe Atembelebungsversuche am Kaninchen vorgenommen, die mit den beiden besonders stark narkotisch wirkenden Barbitursäurederivaten Numal-Natrium und Pentobarbital-Natrium bis zur weitgehenden Einschränkung der Atemtätigkeit narkotisiert waren. Beide Substanzen sind in 5%iger Lösung in die Vene verabreicht worden. Numal wurde zuerst in mehreren Versuchen in einer Dosis von 50 mg/kg gegeben. Die Tiere nahmen sofort Seitenlage ein, jedoch war die Herabsetzung der Atemtätigkeit eine kaum merkliche. Deshalb wurden in Abständen von 5—10 Minuten jeweils 20, bzw. 10 mg/kg Numal nachinjiziert. Es trat daraufhin wohl die gewünschte Wirkung ein, aber es zeigte sich, daß die Tiere nur sehr schwer durch die applizierten Exzitantien und Analeptika zu einer Erhöhung ihrer Atemtätigkeit zu bringen waren, da bei dieser Verabreichungsmethode das Einsetzen der verlangsamten Atmung und der Eintritt der vollständigen Atemlähmung sehr nahe beisammenlagen und die Tiere dann auch auf die stärksten Gegenmittel nicht mehr ansprachen. Daher wurde dann dazu übergegangen, Numal in einer Dosis von 75 mg/kg auf einmal zu injizieren; dabei trat der gewünschte Erfolg ein, meistens schon nach 10—15 Minuten. Wenn dann durch die Einspritzung der zu untersuchenden Substanzen eine Beschleunigung der Atemtätigkeit eingetreten war, konnte entweder durch längeres Warten oder durch Nachinjektion von 10—20 mg/kg Numal wieder eine Verlangsamung der Atmung herbeigeführt werden. Bei Pentobarbital-Natrium zeigte sich, daß bereits eine Dosis von 25 mg/kg imstande war, dasselbe zu erreichen wie 75 mg/kg Numal. Hier genügten auch 5—10 mg/kg nach Eintritt erregter Atemtätigkeit, diese wieder herabzusetzen. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in der gleichen Weise

wie am Morphintier verabreicht. Die Ergebnisse ihrer therapeutischen Wirkung gegen die Barbitursäurederivate sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle III.

A. Atemerregung beim Numalkaninchen.

(Numal 75 mg/kg intravenös.)

Substanz	Dosis mg/kg	Wirkung
Cardiazol	2,5	o
	2,5	±
	5	?
	5	+ +
	10	+ + +
	20	+ + + +
Neospiran	5	+
	5	+
	5	+
	10	(+ +)
	10	(+ +)
	10	+ +
	10	+
Ephedrin	2	±
	2	(±)
	3	+ +
	3	+ +
Phenyldiaethylamino-aethylaether	1	—
	1	(±)
	1	(±)
	1	(±)
	2	±
	2	+
	2	(+)
	2	+
	3	— (in extremis)
	3	+
	3	+ +
	5	— (in extremis)

B. Atemerregung beim Pentobarbitalkaninchen.

(Pentobarbital 25 mg/kg intravenös.)

Substanz	Dosis mg/kg	Wirkung
Cardiazol	1	±
	2	(+)
	3	+
	3	(+)
	3	+
	5	+ +
	5	+ +
	10	+ + +
	10	+ +
	10	+ +
	10	+ +
	10	+ +
	20	+ + +
Neospiran	1	—
	2	±
	3	(+)
	3	(+)
	3	±
	5	+
	5	+
	5	+ +
	10	? (in extremis)
	10	+ +
	10	+
	10	+
	10	(+ +)
	20	+
Phenyldiaethylamino-aethylaether	3	±
	5	+
	5	±

Die im methodischen Teil bereits erwähnten Schwierigkeiten der Messung der Atmungserregung bei Barbitursäurelähmungen läßt nur einen schätzungsweisen Vergleich verschiedener Stoffe zu. Cardiazol und Neospiran erwiesen

sich aber beide als sicher wirksam. Dabei fiel zunächst die bessere Verträglichkeit der Erregungsmittel auf, insofern als keine Krampferscheinungen zu beobachten waren trotz so hoher Dosen (10 und 20 mg pro kg!), wie sie am Normal- und am Urethan-Morphintier immer schon Krampferscheinungen auslösen. Andererseits war auch die Atemlähmung durch Numal und Pentobarbital viel weniger leicht aufzuheben als die durch Morphin. Die erste deutliche Gegenwirkung gegen die Lähmung lag deshalb in der Regel auch erst bei etwas höheren Dosen als am Morphintier. Cardiazol wirkt am Numal- und Pentobarbitaltier ungefähr doppelt so stark wie Neospiran.

3. Aufweckversuche am Kaninchen.

In einer weiteren, umfangreichen Versuchsreihe wurden Kaninchen mit den Barbitursäurederivaten Numal und Pentobarbital in Narkose versetzt und versucht, diese mittels einzelner Analeptika und Exzitantien zu durchbrechen, bzw. durch Kombinationen eine optimale Weckwirkung zu finden. Dabei dosierten wir Numal in einer Menge von 50 mg pro kg und das stärker wirkende Pentobarbital 25 mg pro kg, womit sofort nach der Injektion das Ziel erreicht war: die Tiere verfallen sofort in tiefe Narkose und Seitenlage mit völliger Entspannung; Kornealreflex und kurze Reflexe auf schmerzhafte Reize waren erhalten. Weckung, etwa durch Kopfheben oder Aufstehversuche angedeutet, war durch Schmerzreize nicht auszulösen. Die Dauer der Narkose betrug bis zum spontanen Aufhocken für die Numalnarkose durchschnittlich 2—2½ Stunden und für die Pentobarbitalnarkose 1½ Stunden bei intravenöser Applikation der narkotisierenden Substanzen. Als Weckmittel wurden die Stoffe Neospiran, Cardiazol, Coffein natr. benz., Ephedrin hydrochlor., Pikrotoxin, Elastonon und Phenyldiaethylaminoaethylaether teils einzeln, teils in Kombinationen und in verschiedenen Dosen versucht. Die Substanzen wurden 10 Minuten nach eingetretener Narkose intravenös in 1%igen Lösungen, mit Ausnahme des Pikrotoxins, welches in 1:1000-Lösung verwendet wurde, eingespritzt. Ihre Fähigkeit, die Narkose aufzuheben oder eine Weckwirkung zu entfalten, geht aus folgenden Tabellen hervor.

Bedeutung der Abkürzungen:

o. W. W.	=	ohne Weckwirkung
o. w. W. W.	=	ohne weitere Weckwirkung
wstl.	=	wesentlich
Weckg.	=	Weckung
N.Verk.	=	Narkoseverkürzung
Kr.	=	Krämpfe
sof.	=	sofort nach der Injektion

Bezeichnung der Weckung, bzw. der Narkoseverkürzung:
Mäßige Verkürzung = Verkürzung um ca. ein Viertel der Narkosedauer.
Starke Verkürzung = Verkürzung um ca. ein Halbes der Narkosedauer.
Weckung, wenn die Aufweckwirkung innerhalb der ersten halben Stunde eingetreten war.

Die angegebenen Zeiten beziehen sich auf den Abstand von der Injektion des Analeptikums.

A. Gegen Numal. (50 mg/kg intravenös.)

Tabelle IV.

Kaninchen	Dosis mg/kg	Wirkung im einzelnen	Gesamterfolg
1. Cardiazol.			
No. I	10	sof. Kopfschütteln, o. w. W. W.	
nach 10 Min.	20	o. W. W.	
nach 20 Min.	20	sof. Kopfheben, o.w.W.W.	
nach 40 Min.	20	sof. Kopfheben, o.w.W.W.	keine wstl. W. W. oder N.Verk.
No. II	10	o. W. W.	
nach 15 Min.	20	sof. Kopfheben, Kr., o. w. W. W.	
nach 30 Min.	30	sof. Aufrichten der Vorderhand, nach 13 Min. Bauchlage	keine W. W. oder N.Verk.
2. Neospiran.			
No. III	10	sof. Kopfheben, o.w.W.W.	
nach 30 Min.	20	sof. kurze tonische Kr., o.W.W.	
nach 60 Min.	20	sof. kurze tonische Kr., o.W.W.	
nach 120 Min.	20	sof. Kopfheben, nach 10 Min. Bauchlage	keine W.W. oder N.Verk.
No. IV	10	sof. Kopfheben, kurze Kr., o. W. W.	
nach 20 Min.	20	sof. kurze Kr., o. W. W.	keine N.Verk.

Kaninchen	Dosis mg/kg		Wirkung im einzelnen	Gesamterfolg
3. Elastonon.				
No. V	5		sof. Kopfheben, o.w.W.W.	
nach 30 Min.	5		sof. Kopfheben, o.w.W.W.	keine N.Verk.
No. VI	20		sof. kurze Kr., nach 10 Min. Kopfheben, o. w. W. W.	keine N.Verk.
4. Pikrotoxin.				
No. VII	2		sof. und nach 20 Min. kurze Kr., o. W. W.	keine N.Verk.
5. Phenyldiaethylaminoaethylaether.				
No. VIII	5		o. W. W.	
nach 20 Min.	10		o. W. W.	
nach 40 Min.	20		sof. Kopfheben, nach 30 Min. kurze Kr.	keine N.Verk.
6.	Coff.	Ephedrin.		
No. IX	100	50	sof. Kopfheben, kurze Kr. o. W. W.	mäßige N.Verk.
No. X	100	50	sof. Kopfheben, kurze Kr., o. W. W.	mäßige N.Verk.
No. XI	100	25	sof. kurze Kr., Kopfheben, o. w. W. W.	keine wstl. N.Verk.
No. XII	100	25	sof. Kopfheben, nach 12 Min. Rückfall	keine wstl. N.Verk.
No. XIII	200	50	sof. heftige Kr.	nach 1 Min. tot
7.	Neospiran	Pikrotoxin.		
No. XIV	5	2	sof. Kopfheben, nach 25 Minuten wach	Weckg. nach 25 Min.

Kaninchen	Dosis	mg/kg		Wirkung im einzelnen	Gesamterfolg
8.	Coff. Eph. Neosp.				
No. XV	50	25	10	sof. Kr., nach 3 Min. Kopfheben, o. w. W. W.	keine wstl. N.Verk.
No. XVI	100	25	10	sof. Kr., Kopfheben, nach 10 Min. Rückfall, nach einer Stunde wach	starke N.Verk.
9.	Coff. Eph. Pikro.				
No. XVII	50	25	2	sof. Kopfheben, o.w.W.W.	keine N.Verk.
No. XVIII	100	25	1	nach 12 Min. Kopfheben nach 14 Min. Bauchlage nach 20 Min. wach	anhaltende W. W.
No. XIX	100	25	1	sof. Aufrichten u. Kopfheben, nach 12 Min. Bauchlage, nach 20 Min. wach	anhaltende W. W.
10.	Coff. Eph. Pik. Neos.				
No. XX	50	25	3	5 sof. wach, kurze Kr.	sofortige W. W.
No. XXI	50	25	2	5 sof. wach	sofortige W. W.
No. XXII	50	25	2	5 sof. wach	sofortige W. W.
No. XXIII	50	20	2	5 wach nach 20 Min.	anhaltende W. W.
No. XXIV	100	25	1	10 sof. Kopfheben, Kr., nach 6 Min. Bauchlage, nach 13 Min. wach	anhaltende W. W.
No. XXV	100	25	1	10 sof. Kopfheben, Kr., nach 25 Min. wach	anhaltende W. W.
No. XXVI	100	25	2	5 sof. wach, nach 12 Min. kurze Kr.	sofortige W. W.

Kaninchen	Dosis mg/kg	Wirkung im einzelnen	Gesamterfolg
No. XXVII	100 25 0,5 5	sof. vorübergehendes Aufwachen, nach 1 Stunde vollkommen wach	starke N.Verk.

Am Numaltier sind die untersuchten Analeptika für sich allein gegeben ohne wesentlichen sichtbaren Einfluß auf den Narkosezustand. Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Stoffe erwies sich dagegen wirksam. Dabei erhielten wir aber auch erst durchschlagende und regelmäßige Weckerfolge bei der Vier-Stoff-Kombination: Coffein, Ephedrin, Neospiran und Pikrotoxin. Die stärkste Weckwirkung sahen wir bei der Kombination von:

2 mg/kg Pikrotoxin
5 mg/kg Neospiran
25 mg/kg Ephedrin hydrochl.
50 mg/kg Coffein natr. benz.

Hier wurden die Tiere sofort nach der Injektion wach und blieben es, ohne Übererregungserscheinungen zu zeigen. Erhöht man die Dosen, so kommt es zu Krampferscheinungen.

B. Gegen Pentobarbital. (25 mg pro kg intravenös.)

Kaninchen	Dosis mg/kg	Wirkung im einzelnen	Gesamterfolg
1. Cardiazol.			
No. XXVIII	10	o. W. W.	
nach 10 Min.	10	o. W. W.	
nach 20 Min.	20	o. W. W.	
nach 40 Min.	20	o. W. W.	keine N.Verk.
2. Neospiran.			
No. XXIX	10	o. W. W.	
nach 20 Min.	10	sof. Kopfschütteln, o. w. W. W.	
nach 40 Min.	20	sof. kurze Kr., o. w. W. W.	keine N.Verk.

Kaninchen	Dosis mg/kg		Wirkung im einzelnen	Gesamterfolg
3. Pikrotoxin				
No. XXX	1		nach 30 Min. wach	anhaltende W. W.
No. XXXI	1,5		nach 5 Min. Kr., nach 30 Min. wach	anhaltende W. W.
No. XXXII	2		nach 5 Min. Kr., nach 11 Min. Kopfheben, nach 30 Min. wach	anhaltende W. W.
4. Neosp. Pikro.				
No. XXXIII	5	1	nach 13 Min. Bauchlage nach 25 Min. wach	anhaltende W. W.
No. XXXIV	10	1	nach 10 Min. Bauchlage nach 15 Min. wach	anhaltende W. W.
No. XXXV	12,5	1	nach 8 Min. wach	anhaltende W. W.
No. XXXVI	12,5	1	nach 13 Min. wach	anhaltende W. W.
No. XXXVII	15	1	sof. wach, nach 1 Min. längere Kr.	sofortige W. W.
No. XXXVIII	15	1	sof. wach, nach 1 Min. längere Kr.	sofortige W. W.
No. XXXIX	5	1,5	sof. Kopfheben, nach 1 Min. Bauchlage, nach 11 Min. wach	anhaltende W. W.
No. XL	10	1,5	nach 14 Min. wach, nach 18 Min. Kr.	anhaltende W. W.
No. XLI	10	2	nach 40 Min. wach, kurze Kr.	anhaltende W. W.
No. XLII	15	2,5	nach 20 Min. wach, nach 27 Min. Kr.	anhaltende W. W.
No. XLIII	10	3	sof. wach, nach 10 Min. längere Kr.	sofortige W. W.

Kaninchen 5.	Dosis mg/kg Coff.	Eph.	Pikr.	Neosp.	Wirkung im einzelnen	Gesamterfolg
No. XLIV	100	50	4	10	nach 10 Min. heft. Kr., nach 36 Min. tot	
No. XLV	100	25	2	5	sof. Kopfheben, nach 4 Min. Bauchlage, nach 10 Min. starke Kr.	anhaltende W. W.
No. XLVI	75	37,5	3	7,5	sof. wach, nach 25 Min. leichte Kr.	sofortige W. W.
No. XLVII	75	37,5	3	7,5	sof. wach, nach 22 Min. leichte Kr.	sofortige W. W.
No. XLVIII	75	37,5	2	7,5	sof. Kopfheben, nach 17 Min. wach	anhaltende W. W.
No. XLIX	75	25	2,5	7,5	sofort wach, nach 5 Min. leichte, kurze Kr.	sofortige W. W.
No. L	75	25	2,5	7,5	sof. wach, nach 6 Min. leichte, kurze Kr.	sofortige W. W.
No. LI	50	50	1	10	sof. Kopfheben, nach 5 Min. starke Kr.	Kr. dauern 2 Stunden an
No. LII	50	25	2,5	7,5	sof. wach, nach 12 Min. heftige Kr.	nach 2 Stunden tot
No. LIII	50	25	2	5	nach 5 Min. Kopfheben, nach 7 Min. wach	anhaltende W. W.
No. LIV	50	25	1,5	5	sof. vorübergehend wach, nach 30 Min. Rückfall	keine N.Verk.
No. LV	50	20	1,5	5	sof. vorübergehend wach, nach 5 Min. Rückfall, nach 15 Min. wach	anhaltende N. Verk.

Am Pentobarbitaltier zeigte von den für sich allein untersuchten Stoffen nur Pikrotoxin wesentliche Weckwirkung, allerdings erst nach längerer Zeit. Bei den Kombinationen ergab schon die Zugabe von Neospiran zu Pikrotoxin eine wesentlich bessere Wirkung, hauptsächlich durch den rascheren Eintritt der Weckung. Bei der Vier-Stoff-Kombination gelang ebenfalls sofortige volle und anhaltende Weckung, aber nur in Dosen, die gleichzeitig leichte Krampferscheinungen auslösten, die jedoch nie schwerer oder lebensbedrohlicher Art waren. Als optimale Dosierung bei Pentobarbitalnarkose haben wir gefunden:

2,5	mg/kg	Pikrotoxin
7,5	mg/kg	Neospiran
25	mg/kg	Ephedrin hydrochl.
75	mg/kg	Coffein natr. benz.

Es deckt sich dieses Ergebnis an dem besonders stark narkotisierenden Pentobarbital mit der auch sonst gemachten Erfahrung, daß man bei tiefer Narkose mit den heute zur Verfügung stehenden Analepticis an die Grenze toxischer Erscheinungen gehen muß, um sichere Wirkung zu bekommen, — eine Tatsache, an der auch die Therapie am Menschen nicht vorbeigehen darf, wenn das „Menschenmögliche" geschehen soll.

Zusammenfassung.

Im ersten Teil der Arbeit wurde eine Anzahl neuerer Mittel der Adrenalinreihe hinsichtlich ihrer zentralen Erregungswirkung miteinander verglichen. Es wurde hiezu 1. die Allgemeinwirkung an der Maus, die sich bei toxischen Dosen in anhaltenden Krampferscheinungen äußert und damit ein Maß für die zentrale Erregung abgibt, 2. die spezielle Erregungswirkung auf das Atemzentrum des mit Urethan und Morphin vorbehandelten Kaninchens untersucht. Das Ergebnis dieser Versuche ist kurz folgendes:

1. Sämtliche untersuchten Stoffe der Adrenalinreihe besitzen starke zentrale Erregungswirkung.

2. Diese Erregungswirkung geht nicht vollkommen parallel der bekannten peripheren Erregungswirkung auf den Sympathikus.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde unter Heranziehung der Adrenalinreihe versucht,

1. am Kaninchen die Atemlähmung durch Barbitursäurevergiftung (Numal und Pentobarbital) aufzuheben,

2. optimal wirksame Kombinationen zur Weckung aus der Narkose aufzustellen. Als Narkotika dienten hier Numal und Pentobarbital, als Versuchstiere Kaninchen; Narkotika und Analeptika wurden intravenös verabreicht.

Hinsichtlich der Atemwirkung an den Barbitursäuretieren erwies sich Kardiazol am günstigsten, Neospiran und Ephedrin waren ebenfalls wirksam. In bezug auf die Weckwirkung an den Barbitursäuretieren ergab sich:

Die Kombination mehrerer Mittel erwies sich wesentlich überlegen der Wirkung der Einzelstoffe, jedoch weniger durch eine stärkere Erregungswirkung als solche, sondern offenbar durch das gleichzeitige Zusammenwirken von Erregungen, die an verschiedenen Stellen und Funktionen angreifen. Am günstigsten fanden wir eine Kombination von:

2—2,5	mg/kg	Pikrotoxin
5—7,5	mg/kg	Neospiran
25	mg/kg	Ephedrin hydrochl.
50—75	mg/kg	Coffein natr. benz.

Die einmalige intravenöse Injektion der angegebenen Dosen führt mit wenigen Ausnahmen zu einer vollkommenen und anhaltenden Weckung.

Lebenslauf.

Geboren am 2. Juli 1913 zu Regensburg als Sohn des Oberwerkmeisters Josef Kleinle, besuchte ich in den Jahren 1919—1924 die Volkshauptschule zu Regensburg, von der aus ich 1924 an das humanistische Alte Gymnasium übertrat, das ich 1933 absolvierte. Ich wandte mich dem Studium der Medizin zu und legte nach zwei Semestern in Erlangen den ersten Teil der ärztlichen Vorprüfung ab. Nach einem weiteren Semester an der Universität Erlangen siedelte ich nach München über und bestand dort nach dem 5. Semester den zweiten Teil des Physikums. Von den klinischen Semestern studierte ich je eines an der Universität München, Kiel, Erlangen und Freiburg i. Br. Die beiden letzten Semester verbrachte ich in Tübingen, wo ich im Herbst 1938 das medizinische Staatsexamen ablegte.